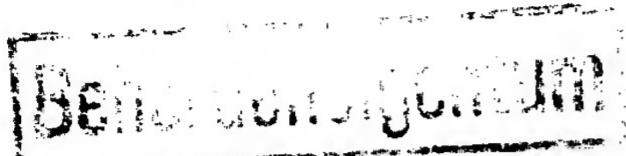


(51)

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/415

(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



(11)

Offenlegungsschrift 27 40 281

(21)

Aktenzeichen: P 27 40 281.9

(22)

Anmeldetag: 7. 9. 77

(43)

Offenlegungstag: 9. 3. 78

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

7. 9. 76 Japan 107520-76

(54)

Bezeichnung: **Verwendung von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei der Behandlung von Krebs, Rheumatismus und Nephritis**

(71)

Anmelder: **Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka (Japan)**

(74)

Vertreter: **Vossius, V., Dr.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hiltl, E., Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München**

(72)

Erfinder: **Yoshida, Noboru, Osaka; Kiyohara, Takao, Ibaraki; Ogino, Shigeo, Nishinomiya (Japan)**

VOSSIUS VOSSIUS · HILTL
PATENTANWÄLTE 2740281

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 88 · PHONE: (089) 47 40 78
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29453 VOPAT D

1

7 SEP 1977

5 u.Z.: M 363 (Vo/Ra/H)

Case: 55731

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

Osaka, Japan

10 "Verwendung von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei der Behandlung von Krebs, Rheumatismus und Nephritis"

Priorität: 7. September 1976, Japan, Nr. 107520/1976

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol oder seiner pharmazeutisch verträglichen Salze bei der Behandlung von
20 Krebs, Rheumatismus und Nephritis.

2. Arzneimittel mit Wirkung gegen Krebs, Rheumatismus und Nephritis, enthaltend 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff und
25 übliche Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.

L

809810/1021

1

5 u.Z.: M 363

Case: 55731

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

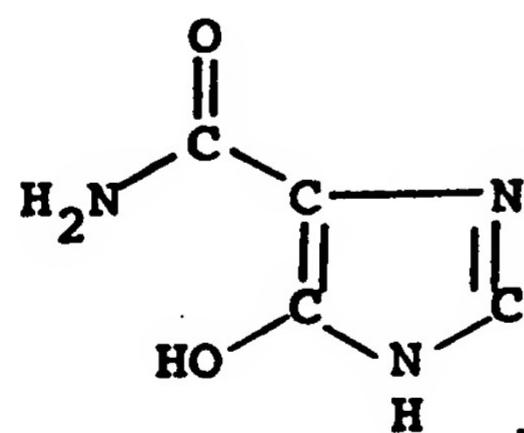
Osaka, Japan

-
- 10 "Verwendung von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei der Behandlung von Krebs, Rheumatismus und Nephritis"
-

- 15 Die Erfindung betrifft den in den vorstehenden Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol der Formel

20



ist aus J. Am. Chem. Soc., Bd. 74 (1952), S. 2892, bekannt.

- 25 Seine Wirksamkeit gegen Krebs, Rheumatismus und Nephritis ist jedoch noch nicht beschrieben.

Nachstehend wird die Wirksamkeit von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol gegen Krebs, Rheumatismus und Nephritis, sowie seine

1 Toxizität beschrieben.

1. Wirksamkeit gegen Krebs

Die Wirksamkeit gegen Krebs wird nach dem in "Oyo-yakuri",
 5 Bd. 4, S. 521 (japanisch), beschriebenen Verfahren abgeschätzt.
 Die Ergebnisse sind in den Tabellen I und II zusammengefaßt.

Tabelle I

Dosierung	Applikationsart	Hemmrate, %		
		Sarkom 180 (fest)	Ehrlich karcinom (fest)	Heptom MH-134 (fest)
200 mg/kg/Tag x 7	i.p.	63,9	51,6	91,4
100 mg/kg/Tag x 7	i.p.	50,3	40,2	87,0
50 mg/kg/Tag x 7	i.p.	49,4	33,4	76,2
100 mg/kg/Tag x 7	i.v.	49,6	38,8	50,0
50 mg/kg/Tag x 7	i.v.	42,2	34,1	41,0
200 mg/kg/Tag x 7	p.o.	58,9	46,4	63,6
100 mg/kg/Tag x 7	p.o.	41,4	29,8	46,7

20

Tabelle II

Dosierung	Applikationsart	Erhöhung der Lebenserwartung, %*		
		Sarkom 180	Ehrlich karcinom	Heptom MH-134
200 mg/kg/ Tag x 7	i.p.	>60	>50	>75
200 mg/kg/ Tag x 7	i.v.	>55	>50	>60
200 mg/kg/ Tag x 7	p.o.	>55	>50	>45

25

*) = (mittlere Überlebensdauer der behandelten Gruppe/mittlere Überlebensdauer der unbehandelten Gruppe - 1) x 100.

809810/1021

1 2. Wirksamkeit gegen Rheumatismus

Die antirheumatische Wirksamkeit gegen Adjuvansarthritis wird gemäß dem in "Arzneimittelforschung", Bd. 22 (1972), S. 1959, beschriebenen Verfahren bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III

Dosierung	Applikationsart	Pfotenvolumen (ml)	Hemmrate, %
Vergleich		2,34	-
5 mg/kg/Tag x 21 *)	p.o.	1,28	45,3
10 mg/kg/Tag x 21 *)	p.o.	0,88	62,3
25 mg/kg/Tag x 21 *)	p.o.	0,44	81,2

10 *) Die Verabreichung beginnt unmittelbar nach der Inokulation des Adjuvans.

15 3. Wirksamkeit gegen Nephritis

Die antinephritische Wirksamkeit wird gemäß dem in "Arerugii", Bd. 24 (1975), S. 472 (japanisch), beschriebenen Verfahren an Masugi-nephritis bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

1

Tabelle IV

Dosierung	Applikationsart	Protein im Urin, mg/24 Std.	Hemmrate, %
Vergleich		238,9	-
5 mg/kg/Tag x 16 *)	p.o.	147,6	38,2
10 mg/kg/Tag x 16 *)	p.o.	68,4	71,4
25 mg/kg/Tag x 16 *)	p.o.	28,4	88,1

*) Die orale Verabreichung beginnt 2 Tage vor der Injektion des Nephrotoxins.

10

4. Akute Toxizität

Die akute Toxizität von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei Mäusen (ICR, männlich, Körpergewicht 22 bis 25 g) hat folgende

15 Werte:

Applikationsart	LD ₅₀
p.o.	> 2000 mg/kg
i.p.	> 500 mg/kg
i.v.	> 130 mg/kg

20

5. Subakute Toxizität

Für die subakute Toxizität von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei Mäusen (ICR, männlich, Körpergewicht etwa 25 g) wurden oralen bei der Verabreichung von 100 mg/kg/Tag über 21 Tage folgende

25 Werte festgestellt:

a) Änderung des Körpergewichts normal

Nahrungsaufnahme normal

809810/1021

1 b) Hämatologie

weiße Blutkörperchen (Durchschnitt) $6,5 \times 10^4/\text{mm}^3$
rote Blutkörperchen (Durchschnitt) $6,0 \times 10^6/\text{mm}^3$
Hämoglobin (Durchschnitt) 15,1 g/dl
5 Hämatokritwert (Durchschnitt) 35%
GOT (Durchschnitt) 54,4 K.U.
kein negativer Befund

c) Urinanalyse

10 Protein 30 bis 100 mg/dl
Glucose negativ
verborgenes Blut negativ
pH 6,0 bis 6,5
kein negativer Befund

15

d) Autopsie

kein negativer Befund

e) Relatives Gewicht der Organe, %

20 Leber (Durchschnitt) 6,24
Niere (Durchschnitt) 1,50
Milz (Durchschnitt) 0,30
Bries (Durchschnitt) 0,20
Herz (Durchschnitt) 0,49
25 Hoden (Durchschnitt) 0,38
Lunge (Durchschnitt) 0,81

1 f) Klinische Zeichen

Kein negativer Befund mit Ausnahme einer leichten Schrumpfung der Milz.

- 5 Die Werte in den vorstehenden Tabellen zeigen die hervorragende Eignung von 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol bei der Behandlung von Krebs, Rheumatismus und Nephritis sowie seine niedrige Toxizität. Ein zusätzlicher Vorteil besteht darin, daß der Wirkstoff sowohl oral als auch durch Injektion verabreicht werden kann.

Die Dosierung beträgt bei der Behandlung von Rheumatismus oder Nephritis 0,3 bis 1,0 g/Tag für Erwachsene und bei der Behandlung von Krebs 3 bis 10 g/Tag für Erwachsene.

15

Der Wirkstoff kann in freier Form oder vorzugsweise in Form von Additionssalzen, wie Hydrochlorid oder Natriumsalz, verwendet werden.

- 20 Eine der bevorzugten Applikationsarten ist die orale in Form einer Dosierungseinheit, wie Tablette oder Kapsel. Ebenfalls brauchbar ist eine Kapsel mit verzögerter Wirkstoffabgabe. Die Arzneipräparate können in bekannter Weise mit üblichen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen hergestellt werden.
- 25 Spezielle Beispiele dafür sind Sirup, Gummiarabikum, Gelatine, Sorbit, Gummi-Tragant, Polyvinylpyrrolidon, Lactose, Glucose, Maisstärke, Calciumphosphat, Glycin, Magnesiumstearat, Talcum, Polyäthylenglykol, Siliciumdioxid, Kartoffelstärke und

809810/1021

1 Natriumlaurylsulfat. Tabletten können außerdem Geschmackskorrigenzien, Farbstoffe oder Gleitmittel enthalten.

Zur oralen Verabreichung eignet sich auch ein flüssiges Arznei-
5 präparat, beispielsweise eine Wasser- oder Ölemulsion, Lösung,
Sirup oder Elixier. Ebenfalls geeignet ist ein Trockenpräparat,
das vor dem Gebrauch in Wasser oder einem anderen Träger ge-
löst wird. Als Träger für flüssige Präparate eignen sich Sor-
bitsirup, Methylzellulose, Glucose/Zuckersirup, Hydroxyäthyl-
10 zellulose, Carboxymethylzellulose, Aluminiumstearatgel, Öl,
Wachslecithin, Monoölsäure-Sorbitan, Gummiarabikum, Mandelöl,
fraktionierte Kokosnussbutter, Ölsäureester, Propylenglykol,
Äthanol, p-Hydroxybenzoësäuremethylester, p-Hydroxybenzoësäure-
propylester, Sorbinsäure und gegebenenfalls Farb- und Geruchs-
15 stoffe.

Injektionspräparate können antiseptische und Lösungshilfsmittel enthalten. Sie sind in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen geeignet und können Suspendier-, Stabilisier-
20 und Dispergiermittel enthalten. Der Wirkstoff kann aber auch in Pulverform vorliegen und vor dem Gebrauch in einem geeigneten Träger, wie pyrogenfreies sterilisiertes Wasser, gelöst werden.

25 Die Arzneimittel können mindestens 0,1 Gewichtsprozent, vorzugsweise 10 bis 60 Gewichtsprozent des Wirkstoffes enthalten. Die Dosierungseinheit soll vorzugsweise 5 bis 250 mg des Wirkstoffes enthalten.

- 1 Zur intravenösen Verabreichung ist die lösliche Form des Wirkstoffes, beispielsweise das Natriumsalz oder Hydrochlorid, bevorzugt.
- 5 Die Beispiele erläutern bevorzugte Formulierungen des Wirkstoffs.

B e i s p i e l 1

Injektionspräparat

- 10 10 mg keimfreies 4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol-hydrochlorid werden antiseptisch in eine Ampulle abgefüllt und zum Schutz vor Feuchtigkeit und pathogenen Keimen verschlossen. Vor dem Gebrauch wird der Wirkstoff in 2 ml einer 0,5prozentigen (Gewicht/Volumen) Lidocainlösung gelöst.

15

B e i s p i e l 2

Injektionspräparat

Gemäß Beispiel 1 wird ein Injektionspräparat mit einem Gehalt von 250 mg des Wirkstoffes hergestellt.

20

B e i s p i e l 3

Injektionspräparat

- 250 mg keimfreies Natrium-4-carbamoyl-5-hydroxyimidazolat werden antiseptisch in eine Ampulle abgefüllt und zum Schutz vor Feuchtigkeit und pathogenen Keimen verschlossen. Vor dem Gebrauch wird das Präparat in 2 ml einer 0,5prozentigen (Gewicht/Volumen) Lidocainlösung gelöst.

809810 / 1021

1 Beispiel 4

Injektionspräparat

Gemäß Beispiel 3 wird ein Injektionspräparat mit einem Gehalt von 10 mg des Wirkstoffes hergestellt.

5

Beispiel 5

Tabletten

	<u>Bestandteil</u>	<u>Menge, mg</u>
	4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol	250
10	Mannitol	200
	Kartoffelstärke	47
	Magnesiumstearat	3

Beispiel 6

15 Suppositorium

	<u>Bestandteil</u>	<u>Menge, mg</u>
	4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol	250
	Gerbsäure	15
	Belladonnaextrakt	10
20	Ichthammol	100
	Aethylaminobenzoat	50
	Kakaobutter	750

25

1 Beispiel 7

Suppositorium

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge, mg</u>
4-Carbamoyl-5-hydroxyimidazol	500
5 Gerbsäure	30
Belladonnaextrakt	20
Ichthammol	200
Äthylaminobenzoat	100
Kakaobutter	1500

10

Der Wirkstoff kann auch in üblicher Weise als Salbe oder
Pastille zubereitet werden.

15

20

25

809810/1021

DERWENT-ACC-NO: 1978-19997A

DERWENT-WEEK: 198509

COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: 4-Carbamoyl-5-hydroxy-imidazole used to treat cancer, nephritis and rheumatism

INVENTOR: KIYOHARA T; OGINO S ; YOSHIDA N

PATENT-ASSIGNEE: SUMITOMO CHEM CO LTD[SUMO]

PRIORITY-DATA: 1976JP-107520 (September 7, 1976)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
DE 2740281 A	March 9, 1978	DE
NL 7709853 A	March 9, 1978	NL
JP 53032124 A	March 27, 1978	JA
FR 2363329 A	May 5, 1978	FR
US 4181731 A	January 1, 1980	EN
CA 1078736 A	June 3, 1980	EN
JP 85004802 B	February 6, 1985	JA

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL- DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 2740281A	N/A	1977DE- 2740281	September 7, 1977
JP 53032124A	N/A	1976JP- 107520	September 7, 1976
US 4181731A	N/A	1978US- 918074	June 22, 1978

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC DATE
CIPP	C07D233/90 20060101
CIPS	A61K31/415 20060101
CIPS	A61P35/00 20060101
CIPS	C07D233/70 20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 2740281 A**BASIC-ABSTRACT:**

4-Carbamoyl-5-hydroxy imidazole of formula (I) and its salts can be used to treat cancer, rheumatism and nephritis:-

(I) can be used in doses of 0.3-1.0 g/day (adults) to treat rheumatism and nephritis and 3-10 g/day (adults) to treat cancer.

(I) is of low toxicity: LD50 in mice is >2000 mg/kg p.o. and >130 mg/kg i.v. (I) can be administered both orally and by injection.

TITLE-TERMS: CARBAMOYL HYDROXY IMIDAZOLE
TREAT CANCER NEPHRITIS
RHEUMATISM

ADDL-INDEXING-TERMS: ANTITUMOUR ANTIRHEUMATIC

DERWENT-CLASS: B03

CPI-CODES: B07-D09; B12-D09; B12-G03; B12-G07;

CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation
Code F521 F522 J311 J5 J521 J6 M280
M320 M413 M510 M521 M530 M540 M640
M650 M781 P423 P631 P633 P634 P722
P723 R000

Chemical Indexing M2 *02* Fragmentation
Code F000 F010 F011 F012 F013 F014
F015 F016 F017 F018 F521 F522 J011 J311
J5 J521 J6 L921 L941 M280 M320 M413
M510 M521 M530 M540 M640 M650 M781
P423 P631 P633 P634 P722 P723 R000
R044 R045 R046 R047